

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕГО ГЕКСАПЕПТИДА АРГИНИЛ-АЛЬФА-АСПАРТИЛ- ЛИЗИЛ-ВАЛИЛ-ТИРОЗИЛ-АРГИНИН В КОМПЛЕКСНОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

Чудилова Г.А.¹, Чичерев Е.А.¹, Тетерин Ю.В.¹, Чапурина В.Н.¹,
Тараканов В.А.¹, Барова Н.К.¹, Нестерова И.В.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Краснодар, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Резюме. Рецидивирующий и устойчивый характер остеомиелита, а также связанная с ним высокая заболеваемость пациентов, длительная госпитализация и дорогостоящее лечение диктуют необходимость разработки новых подходов в терапии, патогенетически обосновывающих использование иммуностимулирующих препаратов в комплексном этиопатогенетическом лечении данной патологии. Цель исследования — оценить клинико-иммунологическую эффективность включения гексапептида — аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин в комплексное лечение острого остеомиелита у детей в послеоперационном периоде. Исследовано 19 детей 8-15 лет с острым остеомиелитом (ОМ), группа исследования 1 (ГИ1, n = 11) получала на всех этапах стандартную схему лечения; в группе исследования 2 (ГИ2, n = 8) стандартная терапия была дополнена назначением фармпрепарата Имунофан, активной субстанцией которого является гексапептид (ГП). До и после проведенного лечения определяли: содержание Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺) и В-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺), NK- (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США), уровень сывороточных IgA, IgM, IgG (ИФА), оценку фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) с определением доли активно фагоцитирующих НГ (%ФАН) процессов захвата (ФЧ, ФИ) и степени завершенности фагоцитарного акта (%П, ИП) по отношению к *S. aureus* (штамм № 209). В исследуемых группах с ОМ выявлено снижение содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов, T_{цтл}-лимфоцитов, NK-клеток на фоне неменяющегося содержания В-лимфоцитов. В ГИ2 показано повышение уровня IgA и IgG. Установ-

Адрес для переписки:

Чудилова Галина Анатольевна
ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения РФ
350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
Тел.: 8 (918) 410-22-14.
E-mail: chudilova2015@yandex.ru

Address for correspondence:

Galina A. Chudilova
Kuban State Medical University
4 Mitrofan Sedin St
Krasnodar
350063 Russian Federation.
Phone: +7 (918) 410-22-14.
E-mail: chudilova2015@yandex.ru

Образец цитирования:

Г.А. Чудилова, Е.А. Чичерев, Ю.В. Тетерин,
В.Н. Чапурина, В.А. Тараканов, Н.К. Барова,
И.В. Нестерова «Клинико-иммунологическая
эффективность иммуномодулирующего гексапептида
аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-
аргинина в комплексном послеоперационном лечении
детей с острым остеомиелитом» // Российский
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 679-688.
doi: 10.46235/1028-7221-13763-CAI

© Чудилова Г.А. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

G.A. Chudilova, E.A. Chicherev, Yu.V. Teterin,
V.N. Chapurina, V.A. Tarakanov, N.K. Barova, I.V. Nesterova
“Clinical and immunological efficacy of the immunomodulating
hexapeptide arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-
arginine in the complex postoperative treatment of children
with acute osteomyelitis”, Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4,
pp. 679-688. doi: 10.46235/1028-7221-13763-CAI

© Chudilova G.A. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-13763-CAI

лены дефекты фагоцитарной функции, связанные с процессами завершения фагоцитарного акта. Применение иммуномодулирующей терапии фарм. препаратом, активной субстанцией которого является ГП, в комплексе со стандартным лечением сопровождалось восстановлением иммунологических показателей до соответствующих значений условно здоровых детей, что привело к уменьшению длительности лихорадочного периода, проявлений интоксикации, более ранним срокам купирования гнойно-воспалительного процесса и сокращению количества дней пребывания в стационаре. Полученные позитивные клинико-иммунологические эффекты демонстрируют целесообразность использования иммуномодулирующей таргетной терапии с включением фарм. препарата, активной субстанцией которого является ГП, в комплексное послеоперационное лечение детей с ООМ. Восстановление нарушенных механизмов противоинфекционного иммунитета при ООМ при использовании иммуномодулирующего ГП способствует более эффективной элиминации патогенов и, как следствие, улучшению клинического течения заболевания, а также препятствует хронизации воспалительного процесса и усугублению дисфункции иммунной системы.

Ключевые слова: острый остеомиелит, дети, дисфункции иммунной системы, иммуномодулирующая терапия, гексапептид, клинико-иммунологическая эффективность

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFICACY OF THE IMMUNOMODULATING HEXAPEPTIDE ARGINYL-ALPHA-ASPARTYL-LYSYL-VALYL-TYROSYL-ARGININE IN THE COMPLEX POSTOPERATIVE TREATMENT OF CHILDREN WITH ACUTE OSTEOMYELITIS

Chudilova G.A.^a, Chicherev E.A.^a, Teterin Yu.V.^a, Chapurina V.N.^a, Tarakanov V.A.^a, Barova N.K.^a, Nesterova I.V.^{a, b}

^a *Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*

^b *P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation*

Abstract. The recurrent and persistent nature of osteomyelitis, like as associated high morbidity of patients, prolonged hospitalization and expensive treatment require development of new approaches in therapy and pathogenetic justification of the immunotropic drugs usage in complex etiopathogenetic treatment of this disorder. Our objective was to evaluate the clinical and immunological efficacy of hexapeptide (HP), arginyl-alpha-aspartyl-lysyl-valyl-tyrosyl-arginine implemented in the complex treatment of acute osteomyelitis in children during the postoperative period. 19 children aged 8-15 years with acute osteomyelitis (AOM) were studied: the study group 1 (SG1, n = 11) received a standard treatment at all the disease stages; in study group 2 (SG2, n = 8), the standard therapy was supplemented with a medical drug Immunofan, containing hexapeptide (HP) as the active substance. Prior and after the course of drug treatment, we determined the following parameters: the contents of T cells (CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺) and B cells (CD3⁻CD19⁺), NK (CD3⁻CD16⁺CD56⁺) by means of Cytomics FC-500 ("Beckman Coulter", USA), the levels of serum IgA, IgM, IgG (ELISA tests), assessment of phagocytic activity of neutrophil granulocytes (NG) with determining the ratio of actively phagocytic NG (%PhAN), capture processes (PhN, PhI) and the completeness of phagocytosis (%D, DI) tested with *S. aureus* (strain No. 209). In the studied groups with AOM, a decreased content of T lymphocytes, T helper cells, T lymphocytes, NK cells was revealed, along with unchanged content of B lymphocytes. In SG2, the increased IgA and IgG levels have been shown. We have also revealed a deficiency of phagocytic function associated with the processes of phagocytosis completion. The use of immunomodulatory therapy with an HP-containing pharmaceutical drug in combination with standard treatment was associated with restoration of immunological parameters to the reference values of healthy children, thus leading to shorter febrile period, milder manifestations of intoxication, earlier periods of convalescence from purulent-inflammatory process, and reduced hospital stay. The obtained positive clinical and immunological effects demonstrate the expediency of targeted immunomodulatory therapy including a

pharmaceutical HP-containing drug as the active substance in the complex postoperative treatment of children with AOM. Restoration of the disturbed mechanisms of anti-infectious immunity in AOM under usage of immunomodulating HP contributes to more effective elimination of pathogens and, as a result, improvement of the clinical course of the disease, as well as prevention of chronic inflammatory processes and aggravation of immune system dysfunction.

Keywords: acute osteomyelitis, children, immune system dysfunction, immunomodulatory therapy, hexapeptide, clinical and immunological efficacy

Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 121031000071-4.

Введение

Остеомиелит (ОМ) — инфекционное воспаление кости и костного мозга, является одним из самых тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний, приводящих к полиорганной недостаточности, сепсису, инвалидизации пациентов [2, 14]. Среди всех хирургических заболеваний у детей ОМ отводится около 2,2-11%. Летальность при ОМ встречается при токсических и тяжелых септико-пиемических формах заболевания, что составляет от 2,7 до 18,3% [3, 12]. ОМ стал еще более проблематичным с появлением высоковирулентных штаммов *S. aureus* (метициллин-резистентный золотистый стафилококк) с множественной лекарственной устойчивостью к антибиотикам [15].

S. aureus разработал многочисленные стратегии для эффективного уклонения от адаптивной защиты хозяина, которая состоит из клеточно-опосредованных ответов с преобладанием Т-клетки и гуморальных ответов антител, опосредованных В-клетками. Антитела к *S. aureus* выявляются у всех людей из-за контакта в результате предшествующих инфекций или бессимптомного носительства, но их присутствие не гарантирует защиту от будущих инфекций [11]. Негативное влияние самого *S. aureus*, нарушение его элиминации, ассоциированное с дисфункциями иммунной системы (ИС), являются условиями распространения инфекционного процесса в кости [9, 10, 13]. Это подтверждается данными о наличии иммунной недостаточности до начала заболевания, ставшей причиной возникновения и прогрессирования очага воспаления в костной ткани при хроническом ОМ [1, 4, 5]. Дисбаланс ИС при ОМ: высокий уровень содержания IgM наряду со снижением клеточного звена иммунитета, повышенные уровни провоспалительных цитокинов, был установлен в различных исследованиях [1, 3, 5, 13]. Ранее нами были выявлены комбинированные дефекты функционирования ИС при остром гематогенном и остром посттравматическом остеомиелитах у детей [8], что диктует необходимость разработки новых под-

ходов в терапии, патогенетически обосновывающих использование иммуотропных препаратов в комплексном этиопатогенетическом лечении данной патологии. В связи с этим является перспективным использование иммунорегуляторного гексапептида — аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (ГП), который различными механизмами влияет на иммунокомпетентные клетки, восстанавливает баланс окислительно-антиокислительных реакций, способен усиливать эффективность антибактериальной терапии, ингибировать множественную лекарственную устойчивость организма [6].

Цель исследования — оценить клинико-иммунологическую эффективность включения гексапептида — аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин в комплексное лечение острого остеомиелита у детей в послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование были включены 19 детей в возрасте 8-15 лет с острым остеомиелитом (ОМ), госпитализированных в ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» МЗ Краснодарского края в период с 2021 по 2023 г.

Распределение пациентов по группам исследования было обосновано различием схем проводимого в послеоперационном периоде медикаментозного лечения.

Были сформированы 2 группы исследования: группа исследования 1 включала 11 детей (1 девочка, 10 мальчиков), получавших на всех этапах стандартную схему лечения; группа исследования 2 включала 8 детей (1 девочка, 7 мальчиков), в которой стандартная терапия была дополнена назначением иммуномодулятора — фармпрепарата Имунофан (рег. №: ЛС-002646 от 01.12.11), активной субстанцией которого является гексапептид — аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (ГП). Препарат разрешен к применению у детей старше 2 лет в комплексной терапии острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний.

Дети ГИ2а получали ГП 45 мкг/мл 1 мл внутримышечно ежедневно 3 дня подряд, далее 3 раза через день, затем 4 дня ежедневно. Курсовая доза 450 мкг — 10 инъекций.

Пациентам обеих групп проводили оценку иммунного статуса:

Группа исследования 1 (ГИ1) – до оперативного вмешательства, до проведения стандартной терапии.

Группа исследования 1а (ГИ1а) – после проведения лечения, перед выпиской пациента из стационара.

Группа исследования 2 (ГИ2) – до оперативного вмешательства, до проведения комплексной терапии с включением ГП.

Группа исследования 2а (ГИ2а) – после проведения комплексного лечения с включением ГП, перед выпиской пациента из стационара.

Группу сравнения (ГС) составили 13 условно-здоровых детей соответствующего возраста.

Проводили определение содержания Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$, $CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD8^+$, $CD3^+CD4^+/CD3^+CD8^+$) и В-лимфоцитов ($CD3^-CD19^+$), а также НК-лимфоцитов ($CD3^-CD16^+CD56^+$) на цитометре Cytomics FC-500 (Beckman Coulter, США) с использованием МкАТ (Beckman Coulter, США). Определяли уровень сывороточных IgA, IgM, IgG (ИФА, тест-системы АО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Проводили оценку фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (НГ) с определением количества активно фагоцитирующих НГ (%ФАН), процессов захвата (ФЧ, ФИ) и степени завершенности фагоцитарного акта с оценкой киллинговой активности (%П, ИП) по отношению к *S. aureus* (штамм № 209) [7].

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. У всех родителей получены письменные согласия на участие детей в исследовании.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2016 и StatPlus 2010. Использовали методы непараметрической статистики: Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$), U-критерий Манна-Уитни. Различия определяли статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На момент обращения у пациентов отмечались субъективные признаки ООМ: заболевание начиналось остро, внезапно, нередко после провоцирующих факторов, короткого продромального периода от нескольких часов или 1–2 дней. Затем отмечался подъем температуры до 37,5–39,7 °С. Почти одновременно возникали интенсивные боли распирающего характера в пораженной конечности, обычно над очагом воспаления.

Развивалась болевая контрактура близлежащих к первичному очагу суставов. Конечность ребенка находилась в вынужденном положении.

Сроки поступления пациентов в стационар разнились от 2 до 16 суток, что связано как с поздней обращаемостью пациентов, так и с недостаточной настороженностью медицинских учреждений по м/ж.

Пациентам выполнялась следующая диагностика: ОАК, уровень СРБ, исследование иммунного статуса, пункции заинтересованных суставов, в том числе под контролем УЗИ, вскрытие пареоассальных флегмон (при необходимости их дренирование) с последующим бактериальным посевом отделяемого, иммобилизация пораженной конечности, инфузионная терапия, антибактериальная терапия курсами с учетом чувствительности к выделенным микроорганизмам.

Анализ общего количества лейкоцитов и их морфологии позволил выявить неадекватный ответ на воспалительный процесс как в ГИ1, так и ГИ2. В ГИ1 показатели количества лейкоцитов, лимфоцитов (ЛФ) и НГ не отличались от значений ГС ($p_{1,3} > 0,05$) (табл. 1). Однако среди НГ отмечалось незначительное повышение палочкоядерных форм (ПЯЛ) ($p < 0,05$) за счет снижения сегментоядерных НГ (СЯЛ) ($p < 0,05$) (табл. 1).

У детей с ООМ в ГИ2 в ПК было установлено незначительное повышение уровня лейкоцитов до 9,6 (9,0–16,5) против 4,6 (4,1–6,2) в ГС ($p < 0,05$), содержания НГ с увеличением доли ПЯЛ – 8,0 (7,0–9,3) ($p_{1,2} < 0,05$) и снижение количества ЛФ – 28,0 (18,5–29,0) % против 37,3 (33,4–38,5) % ($p < 0,05$) в ГС ($p > 0,05$) (табл. 1).

При изучении клеточного иммунитета у детей с ООМ в ГИ1 и ГИ2 были выявлены однонаправленные, одинаковые по степени выраженности дисфункции. В ГИ1 с ОГО отмечено снижение в 1,5 раза уровня Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ до $1,3 (1,1-1,6) \times 10^9/л$ против $1,9 (1,7-2,0) \times 10^9/л$ в ГС ($p < 0,05$), за счет параллельного уменьшения в 1,8 раза Th- $CD3^+CD4^+$ до 0,6 (0,5–0,9) против 1,1 (1,0–1,9) в ГС ($p < 0,05$), в 1,8 раза количества $T_{цтл}-CD3^+CD8^+$ ($p > 0,05$) и в 2,5 раза NK- $CD3^-CD16^+CD56^+$ до $0,2 (0,2-0,4) \times 10^9/л$ против $0,5 (0,3-0,4) \times 10^9/л$ в ГС ($p > 0,05$). При этом отмечалась выраженная тенденция увеличения содержания В-лимфоцитов $CD3^-CD19^+$ до 0,4 (0,3–0,5) против 0,3 (0,2–0,3) в ГС ($p > 0,05$) (табл. 2).

В ГИ2 детей ООМ также было установлено уменьшение содержания в 1,3 раза Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$ до $1,5 (0,9-1,8) \times 10^9/л$ против $1,9 (1,7-2,0) \times 10^9/л$ в ГС ($p < 0,05$) и 1,5 раза Th- $CD3^+CD4^+$ ($p < 0,05$), $T_{цтл}-CD3^+CD8^+$ ($p < 0,05$) и NK- $CD3^-CD16^+CD56^+$ ($p > 0,05$). Показатели содержания В-лимфоцитов $CD3^-CD19^+$ не отличались от показателей ГС ($p > 0,05$) (табл. 2). Показано, что

ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ У ДЕТЕЙ 8-15 ЛЕТ С ОСТРЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 1. CONTENT OF LEUKOCYTES IN CHILDREN 8-15 YEARS OLD WITH ACUTE OSTEOMYELITIS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	ГИ1 SG1 n = 11	ГИ2 SG2 n = 8	ГС CG n = 13
L, $10^9/л$ WBC, $10^9/л$	6,3 (6,0-7,0)	9,6 (9,0-16,5)* ^	4,6 (4,1-6,2)
ЛФ, % LY, %	42,0 (34,0-45,0)	28,0 (18,5-29,0)*	37,3 (33,4-38,5)
ЛФ, $10^9/л$ LY, $10^9/л$	2,1 (1,9-3,0)	2,5 (1,7-2,9)	2,5 (2,4-2,5)
НГ, % NG, %	49,5 (40,8-54,8)	61,0 (60,0-68,3)* ^	57,8 (54,3-59,8)
НГ, $10^9/л$ NG, $10^9/л$	3,1 (2,3-3,7)	6,0 (3,0-9,2)* ^	2,7 (2,6-3,3)
СЯЛ, % Segmented NG (SNG), %	44,0 (38,5-49,5)*	51,5 (51,0-61,0)	55,5 (54,1-58,0)
ПЯЛ, % Banded NG (BNG), %	5,00 (4,0-6,0)*	8,0 (7,0-9,3)* ^	2,5 (1,0-3,5)
МОН, % MON, %	7,00 (5,0-10,0)	9,0 (7,0-10,0)*	4,0 (3,3-5,8)
ЭОЗ, % EOS, %	3,0 (2,0-6,0)	4,0 (2,0-6,0)	3,5 (3,0-4,0)

Примечание. * – отличия показателей исследуемых групп с острым остеомиелитом от показателей условно здоровых детей, $p < 0,05$; ^ – различия между исследуемыми группами, $p < 0,05$.

Note. *, differences in the indicators of the studied groups with acute osteomyelitis from those of conditionally healthy children, $p < 0.05$; ^, differences between the studied groups, $p < 0.05$.

более выраженные дисфункции клеточного иммунитета, регистрируемые по изменению относительных показателей в ГИ2, были частично нивелированы за счет повышения общего количества лейкоцитов.

При анализе у детей с ООМ показателей гуморального иммунитета установлено, что в ГИ1 концентрации иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG значимо не отличались от значений ГС ($p_{1,3} > 0,05$), а в ГИ2 отмечалось повышение концентрации IgG до 20,2 (20,0-23,9) г/л ($p < 0,05$) и IgA до верхних границ квартильной зоны ГС – 2,1 (1,8-2,6) г/л ($p > 0,05$) на фоне низких значений IgM 0,9 (0,8-1,3) г/л ($p > 0,05$) (табл. 2).

В результате проведения стандартной терапии в ГИ1а на фоне клинического улучшения состояния детей дисфункции клеточного и гуморального иммунитета, выявленные при ООМ до лечения, сохранялись ($p > 0,05$), отмечалось лишь снижение общего количества лейкоцитов до показателей ГС ($p < 0,05$) (табл. 2).

Применение иммуномодулирующей терапии в комплексе со стандартным лечением сопровождалось позитивными изменениями – восстановлением иммунологических показателей до

соответствующих значений ГС. Отмечалось повышение содержания Т-лимфоцитов $CD3^+CD19$ до 1,7 (1,6-1,8) против 1,5 (0,9-1,8) до лечения в ГИ2, $Th-CD3^+CD4^+$ до 1,0 (0,9-1,1) $\times 10^9/л$ против 0,7 (0,6-0,9) $\times 10^9/л$ в ГИ2 ($p < 0,05$), а также $T_{CTL}-CD3^+CD8^+$ до 0,8 (0,7-0,9) $\times 10^9/л$ против 0,6 (0,5-0,7) $\times 10^9/л$ в ГИ2 ($p < 0,05$) и $NK-CD3-CD16^+CD56^+$ до 0,4 (0,3-0,5) $\times 10^9/л$ против 0,3 (0,2-0,5) $\times 10^9/л$ в ГИ2 ($p > 0,05$). Показано снижение до значений ГС концентраций IgA и IgG повышенных до лечения ($p_{1,2} < 0,05$) (табл. 2).

При ООМ обнаружены дефекты функционирования НГ. Выявлено, что у детей ГИ1 наблюдалось угнетение фагоцитарной активности, связанное со снижением доли активно фагоцитирующих НГ (%ФАН) ($p > 0,05$), нарушением функций захвата (ФЧ, ФИ) ($p_{1,2} < 0,05$) и процессов киллинга (%П, ИП) ($p_{1,2} < 0,05$) (табл. 3).

В ГИ2, напротив, наблюдалось повышение %ФАГ до 67,0 (58,5-71,5) % против 54,7 (51,0-57,0) % ($p < 0,05$), однако отмечалось снижение в 1,4 раза показателя ФЧ, отражающего способность НГ к захвату ($p < 0,05$), и так же, как в ГИ1, была снижена киллинговая способность клеток (%П, ИП, $p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ 8-15 ЛЕТ С ОСТРЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. INDICATORS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN CHILDREN AGED 8-15 YEARS WITH ACUTE OSTEOMYELITIS BEFORE AND AFTER TREATMENT, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	ГИ1 до лечения SG1 before treatment n = 11	ГИ1а после лечения стандартная терапия SG1a after treatment, standard therapy n = 11	ГИ 2 до лечения SG2 before treatment n = 8	ГИ2а после лечения стандартная терапия + ГП SG1a after treatment standard therapy + HP n = 8	ГС условно здоровые дети CG healthy children n = 13
L, 10 ⁹ /л L, 10 ⁹ /L	6,3 (6,0-7,0)	4,6 ^s (4,4-5,4)	9,6* ^ (9,0-16,5)	4,8 [#] (4,6-6,8)	4,6 (4,1-6,2)
ЛФ, % LY, %	36,5 (25,5-40,8)	42,0 (36,3-46,0)	29,0* (19,5-30,0)	37,0 (33,5-51,0)	37,3 (33,4-38,5)
ЛФ, 10 ⁹ /л LY, 10 ⁹ /L	2,3 (1,8-2,8)	2,0* (1,5-2,3)	2,1^ (1,7-2,9)	2,5 [#] (2,4-2,6)	2,5 (2,4-2,5)
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁺ , % T lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	60,8* (52,4-67,5)	69,6* (66,8-70,0)	58,7* (50,7-66,2)	68,9* (66,6-71,1)	75,8 (71,8-78,2)
Т-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л T lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁺ , 10 ⁹ /L	1,3* (1,1-1,6)	1,4* (1,2-1,6)	1,5 (0,9-1,8)	1,7 [#] (1,6-1,8)	1,9 (1,7-2,0)
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , % T helpers CD3 ⁺ CD4 ⁺ , %	33,2* (29,5-34,5)	37,8 (31,0-43,9)	35,7* (29,0-36,9)	42,1 (33,7-45,1)	46,9 (41,3-58,6)
Т-хелперы CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л T helpers CD3 ⁺ CD4 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,6* (0,5-0,9)	0,7 (0,6-1,0)	0,7* (0,6-0,9)	1,0 [#] (0,9-1,1)	1,1 (1,0-1,9)
ЦТЛ CD3 ⁺ CD8 ⁺ , % CTL CD3 ⁺ CD8 ⁺ , %	27,7* (22,8-30,4)	28,8 (25,6-32,6)	22,5* (22,4-24,9)	32,9 [#] (28,9-40,3)	34,7 (31,4-38,9)
ЦТЛ CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л CTL CD3 ⁺ CD8 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,5* (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,6)	0,6 (0,5-0,7)	0,8 [#] (0,7-0,9)	0,9 (0,7-1,0)
ИРИ CD4/CD8 IRI CD4/CD8	1,5 (1,2-1,6)	1,3 (1,1-1,5)	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,1-1,5)	1,8 (1,5-2,0)
НК, % CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	8,7* (7,0-13,3)	9,5* (6,5-12,2)	13,1 (10,0-20,1)	17,0 (11,3-18,2)	19,8 (17,1-19,9)
НК, × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ NK, × 10 ⁹ /L CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	0,2* (0,2-0,4)	0,1* (0,1-0,2)	0,3 (0,2-0,5)	0,4 (0,3-0,5)	0,5 (0,3-0,5)
В-лимфоциты CD3 ⁺ CD19 ⁺ , % B lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁺ , %	17,2 (11,8-19,7)	13,1 (10,0-20,1)	10,3 (9,9-14,1)	15,3* (11,2-17,3)	11,4 (9,2-7,7)

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Показатели Indicators	ГИ1 до лечения SG1 before treatment n = 11	ГИ1а после лечения стандартная терапия SG1a after treatment, standard therapy n = 11	ГИ 2 до лечения SG2 before treatment n = 8	ГИ2а после лечения стандартная терапия + ГП SG1a after treatment standard therapy + HP n = 8	ГС условно здоровые дети CG healthy children n = 13
В-лимфоциты CD3⁺CD19⁺, 10⁹/л B lymphocytes CD3 ⁺ CD19 ⁺ , 10 ⁹ /L	0,4 (0,3-0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,3 (0,2-0,3)	0,4 (0,3-0,4)	0,3 (0,2-0,3)
IgA, г/л IgA, g/L	1,8 (1,5-2,2)	2,4 (2,0-2,6)	2,1 [^] (1,8-2,6)	1,6 [#] (1,5-1,8)	1,5 (1,4-2,6)
IgM, г/л IgM, g/L	1,1 (0,9-1,4)	1,3 (1,2-1,6)	0,9 (0,8-1,3)	1,2 (1,0-1,4)	1,4 (1,1-1,6)
IgG, г/л IgG, g/L	14,4 (12,4-16,5)	16,1 (13,4-18,3)	20,2 (20,0-23,9)	12,6 [#] (12,0-13,8)	13,2 (12,8-13,6)

Примечание. ГИ1 – показатели до лечения; ГИ1а – показатели после лечения (стандартная терапия); ГИ2 – показатели до лечения; ГИ2а – показатели после лечения (комплексная терапия с включением ГП); * – отличия показателей исследуемых групп с ООМ от показателей условно здоровых детей, $p < 0,05$; ^ – различия между показателями до лечения ГИ1 и ГИ2, $p < 0,05$; § – различия между показателями до лечения (ГИ1) и после лечения (ГИ1а), $p < 0,05$; # – различия между показателями до (ГИ2) и после лечения (ГИ2а), $p < 0,05$.

Note. SG1, indicators before treatment; SG1a, indicators after treatment (standard therapy); SG2, indicators before treatment; SG2a, indicators after treatment (complex therapy with the inclusion of HP); *, differences in the indicators of the studied groups with OM from the indicators of conditionally healthy children, $p < 0.05$; ^, differences between indicators before treatment of SG1 and SG2, $p < 0.05$; §, differences between indicators before treatment (SG1) and after treatment (SG1a), $p < 0.05$; #, differences between indicators before (SG2) and after treatment (SG2a), $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 3. ФАГОЦИТАРНАЯ ФУНКЦИЯ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ У ДЕТЕЙ 8-15 ЛЕТ С ОСТРЫМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 3. PHAGOCYTIC FUNCTION OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN CHILDREN AGED 8-15 YEARS WITH ACUTE OSTEOMYELITIS BEFORE AND AFTER TREATMENT, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Indicators	ГИ1 до лечения SG1 before treatment n = 11	ГИ1а после лечения стандартная терапия SG1a after treatment, standard therapy n = 11	ГИ 2 до лечения SG2 before treatment n = 8	ГИ2а после лечения стандартная терапия + ГП SG1a after treatment standard therapy + HP n = 8	ГС условно здоровые дети CG healthy children n = 13
%ФАН %PhAN	51,0* (42,8-58,3)	52,7 (48,9-54,0)	67,0* ^ (58,5-71,5)	66,0 (58,0-71,0)	54,7 (51,0-57,0)
ФЧ PhN	1,9* (1,7-2,3)	2,1 (1,9-2,5)	3,2* ^ (2,4-3,7)	3,9 (3,0-4,4)	4,4 (3,8-4,7)
ФИ Phi	1,0* (0,9-1,5)	1,3* (1,1-1,5)	2,0 (1,5-2,3)	2,4 [#] (2,0-2,7)	1,9 (1,7-2,2)
%П %D	41,9* (37,8-44,8)	49,2 [§] (44,0-51,2)	46,0* ^ (40,3-47,0)	58,8 [#] (57,4-60,6)	64,5 (62,6-66,9)
ИП DI	0,5* (0,3-0,7)	0,9 (0,7-1,3)	1,0* ^ (0,6-1,2)	1,3 (1,1-1,4)	1,7 (1,5-2,0)

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

На фоне стандартной терапии в ГИ1а доля %ФАН, показатели, характеризующие процессы поглощения (ФЧ, ФИ) и переваривающую активность (%П, ИП), не отличались от показателей до лечения ($p_1 > 0,05$, $p_2 > 0,05$), не восстанавливались и были значительно ниже значений условно-здоровых детей ($p < 0,05$).

После курса комплексного лечения с включением ГП в ГИ2а отмечено: повышение переваривающей активности %П – 58,8 (57,4-60,6) % против 46,0 (40,3-47,0) % до лечения, усиление процессов захвата ФЧ – 3,9 (3,0-4,4) против 3,2 (2,4-3,7) до лечения ($p > 0,05$); ФИ – 2,4 (2,0-2,7) против 2,0 (1,5-2,3) ($p < 0,05$) до лечения при неменяющемся количестве активно фагоцитирующих НГ (%ФАН – 66,0 (58,0-71,0) % против 67,0 (58,5-71,5) % до лечения, $p > 0,05$).

На фоне проведенного хирургического лечения и проводимой иммуномодулирующей терапии в ГИ2а температура тела нормализовалась в сроки от 4 до 28 суток, а в ГИ1а на стандартной терапии – от 6 до 42 суток. Местный гнойно-воспалительный процесс (отек, гиперемия, отделяемое из послеоперационной раны) пациентов в ГИ2а купировался на 6-28-е сутки, в ГИ1а на 8-42-е сутки. В зависимости от сроков поступления в стационар, степени тяжести заболевания, локализации основного процесса, дети ГИ2а на-

ходились в стационаре от 11 до 41 суток, а ГИ1а от 14 до 45 суток.

Таким образом, получены позитивные клинико-иммунологические эффекты, демонстрирующие целесообразность использования иммуномодулирующей таргетной терапии с включением ГП в комплексное послеоперационное лечение детей с ООМ.

Заключение

Патогенетически обоснованное использование иммуотропного фармпрепарата Имунофан, активной субстанцией которого является ГП, в комплексном послеоперационном лечении ООМ способствует восстановлению нарушенных механизмов противоинфекционного иммунитета, более эффективной элиминации патогенов и, как следствие, улучшению клинического течения заболеваний, а также препятствует хронизации воспалительного процесса и усугублению дисфункции иммунной системы. Включение иммуномодулирующей терапии с использованием ГП в комплексное послеоперационное лечение позволило восстановить адекватность работы ИС, что привело к уменьшению длительности лихорадочного периода, проявлений интоксикации, более ранним срокам купирования гнойно-воспалительного процесса и количества дней пребывания в стационаре.

Список литературы / References

1. Абуджазар У.М., Альходжаев С.С., Жанкин Б.А., Жумагулов М.О., Смагулов А.Е., Нурлыбеков Д.К. Хронический остеомиелит и его клинико-иммунологическая характеристика // Вестник Казахского Национального медицинского университета, 2014. № 1. С. 246-248. [Alkhodzhaev S.S., Zhankin B.A., Kilybayev A.K., Zhumagulov M.O., Smagulov A.E., Nurlibekov D.K. Chronic osteomyelitis and its and immunological characteristics. *Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*, 2014, Vol. 1, pp. 246-248. (In Russ.)]
2. Белокрылов Н.М., Щепалов А.В., Антонов Д.В., Белокрылов А.Н., Жужгов Е.А. К вопросу об остеомиелите и его последствиях у детей: обзор литературы // Пермский медицинский журнал, 2020. Т. 37, № 3. С. 40-57. [Belokrylov N.M., Shepalov A.V., Antonov D.V., Belokrylov A.N., Zhuzhgov E.A. On the issue of osteomyelitis and its consequences in children: a literature review. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*, 2020, Vol. 37, no. 3, pp. 40-57. (In Russ.)]
3. Бердиярова Ш.Ш., Юсупова Н.А. Особенности иммунометаболических нарушений, иммунологической реактивности при гематогенных остеомиелитах // Вестник науки и образования, 2021. Т. 5, № 108. С. 29-32. [Berdiyarova Sh.Sh., Yusupova N.A. Features of immunometabolic disorders, immunological reactivity in hematogenous osteomyelitis. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of Science and Education*, 2021, Vol. 5, no. 108, pp. 29-32. (In Russ.)]
4. Гаврилюк В.П., Статина М.И., Северинов Д.А., Машошина Л.О. Иммунные и метаболические нарушения при остром гематогенном остеомиелите у детей // Вятский медицинский вестник, 2022. № 1 (73). С. 90-96. [Gavrilyuk V.P., Statina M.I., Severinov D.A., Mashoshina L.O. Immune and metabolic disorders in acute hematogenous osteomyelitis in children. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik = Vyatka Medical Bulletin*, 2022, no. 1 (73), pp. 90-96. (In Russ.)]
5. Жиронкин Р.В., Гаврилюк В.П., Костин С.В., Квачахия Л.Л. Иммунные нарушения при остром гематогенном остеомиелите у детей // Ученые записки Орловского государственного университета, 2014. Т. 2, № 7. С. 145-146. [Zhironkin R.V., Gavrilyuk V.P., Kostin S.V., Kvachakhia L.L. Immune disorders in acute

hematogenous osteomyelitis in children. *Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta = Scientific Notes of the Orel State University*, 2014, Vol. 2, no. 7, pp. 145-146. (In Russ.)]

6. Маркова Т. П., Чуви́ров Д. Г. Иммунофан в комплексном лечении детей с повторными респираторными заболеваниями и микоплазменной инфекцией // Эффективная фармакотерапия, 2022. Т. 18, № 12. С. 12-18. [Markova T.P., Chuvirov D.G. Immunotherapy with Imunofan to the Treatment of Children with Recurrent Respiratory Disease and Mycoplasma Pneumoniae Infection. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2022, Vol. 18, no. 12, pp. 12-18. (In Russ.)]

7. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евлевский А.А. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии. Методические рекомендации. Краснодар, 2017. 52 с. [Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Lomtadidze L.V., Kolesnikova N.V., Yevlevsky A.A. Methods for comprehensive assessment of the functional activity of neutrophil granulocytes in health and disease (guidelines)]. Krasnodar, 2017. 52 p.

8. Chudilova G.A., Tarakanov V.A., Chicherev E.A., Teterin Yu.V., Barova N.K., Mitropanova M.N. Differentiated disorders of the immune system in acute hematogenic and acute posttraumatic osteomyelitis in children. *Medical Immunology (Russia)*, 2023, Vol. 25, no. 3, pp. 847-854. doi: 10.15789/1563-0625-DDO-2759.

9. de Mesy Bentley K.L., MacDonald A., Schwarz E.M., Oh I. Chronic osteomyelitis with Staphylococcus aureus deformation in submicron canaliculi of osteocytes: a case report. *JBJS Case Connect*, 2018, Vol. 8, no. 1, e8. doi: 10.2106/JBJS.CC.17.00154.

10. Gimza B.D., Cassat J.E. Mechanisms of antibiotic failure during staphylococcus aureus osteomyelitis. *Front. Immunol.*, 2021, Vol. 12, 638085. doi: 10.3389/fimmu.2021.638085.

11. Holtfreter S., Kolata J., Broker B.M. Towards the immune proteome of Staphylococcus aureus – the anti-*S. aureus* antibody response. *Int. J. Med. Microbiol*, 2010, Vol. 300, pp. 176-192.

12. Kavanagh N., Ryan E.J., Widaa A., Sexton G., Fennell J., O'Rourke S., Cahill K.C., Kearney C.J., O'Brien F.J., Kerrigan S.W. Staphylococcal osteomyelitis: disease progression, treatment challenges, and future directions. *Clin Microbiol. Rev.*, 2018, Vol. 31, no. 2, e00084-17. doi: 10.1128/CMR.00084-17.

13. Muthukrishnan G., Masters E.A., Daiss J.L., Schwarz E.M. Mechanisms of immune evasion and bone tissue colonization that make staphylococcus aureus the primary pathogen in osteomyelitis. *Curr. Osteoporos. Rep.*, 2019, Vol. 17, no. 6, pp. 395-404.

14. Thakolkaran N., Shetty A.K. Acute hematogenous osteomyelitis in children. *Ochsner J.*, 2019, Vol. 19, no. 2, pp.116-122.

15. Veis D.J., Cassat J.E. Infectious osteomyelitis: marrying bone biology and microbiology to shed new light on a persistent clinical challenge. *J. Bone Miner. Res.*, 2021, Vol. 36, no. 4, pp. 636-643.

Авторы:

Чудилова Г.А. — д.б.н., доцент, заведующая отделом клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Чичерев Е.А. — аспирант кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Тетерин Ю.В. — аспирант кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Чанурина В.Н. — ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Authors:

Chudilova G.A., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head of the Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology of the Central Research Laboratory, Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Chicherev E.A., Postgraduate Student, Department of Surgical Diseases of Childhood, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Teterin Yu.V., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Chapurina V.N., Assistant Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Тараканов В.А. — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Барова Н.К. — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой хирургических болезней детского возраста ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар, Россия

Нестерова И.В. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела клинико-экспериментальной иммунологии и молекулярной биологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар; профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва, Россия

Tarakanov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Barova N.K., PhD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Surgical Diseases of Childhood, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Nesterova I.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Department of Clinical and Experimental Immunology and Molecular Biology, Central Scientific Research Laboratory, Kuban State Medical University, Krasnodar; Professor, Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Medical Institute, P. Lumumba Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Поступила 09.07.2023
Отправлена на доработку 14.07.2023
Принята к печати 19.07.2023

Received 09.07.2023
Revision received 14.07.2023
Accepted 19.07.2023